

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—128769

⑬ Int. Cl.³
C 07 D 239/54
// A 61 K 31/505

識別記号
ADU

庁内整理番号
7431—4C

⑭ 公開 昭和56年(1981)10月 8 日

発明の数 3
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑮ アミノ—5—フルオロウラシル誘導体及びその製造法

徳島県板野郡上板町佐藤塚字西
261の1

⑯ 特 願 昭55—31776

⑰ 出 願 昭55(1980) 3 月12日

⑱ 発 明 者 山下純一
徳島県板野郡松茂町広島字丸須
1の162

⑲ 発 明 者 安本三治

⑳ 発 明 者 橋本貞夫

徳島県板野郡藍住町徳命字小塚
74

㉑ 出 願 人 大鵬薬品工業株式会社

東京都千代田区神田司町 2 の 9

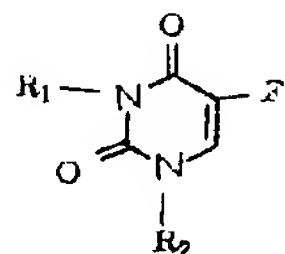
㉒ 代 理 人 弁理士 三枝英二 外 2 名

明 細 書

発 明 の 名 称 アミノ—5—フルオロウラシル誘導
体及びその製造法

特 許 請 求 の 範 囲

① 一般式



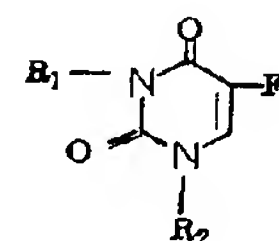
(I)

〔式中 R₁ は低級アシルアミノ基又はアリール
スルホニルアミノ基、R₂ は水素又はアリール
スルホニルアミノ基を示す〕で表わされるアミ
ノ—5—フルオロウラシル誘導体。

② 5—フルオロウラシルとアミノ化剤とを反応

させて得られる反応生成物に、次いで低級アシ
ルハライド、脂肪族カルボン酸無水物、アリー

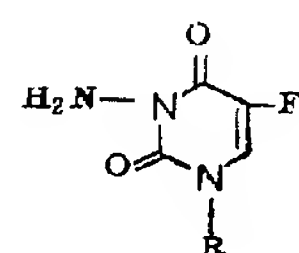
ルスルホニルハライドから選ばれた 1 種を反応
させることを特徴とする一般式



(II)

〔式中 R₁ は低級アシルアミノ基又はアリール
スルホニルアミノ基、R₂ は水素又はアリール
スルホニルアミノ基を示す〕で表わされるアミ
ノ—5—フルオロウラシル誘導体の製造法。

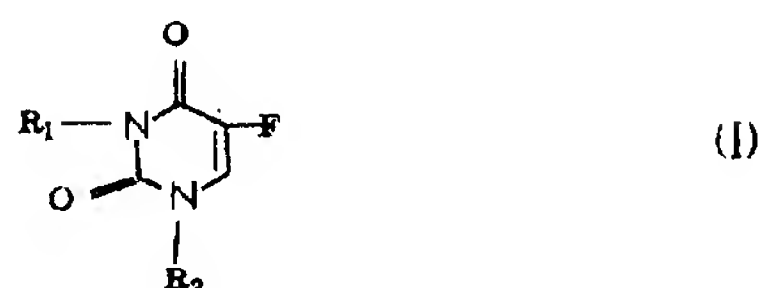
③ 一般式



(III)

〔R は水素又はアミノ基〕に低級アシルハライ
ド、脂肪族カルボン酸無水物、アリールスルホ

ニルハライドから選ばれた 1 種を反応させることを特徴とする一般式

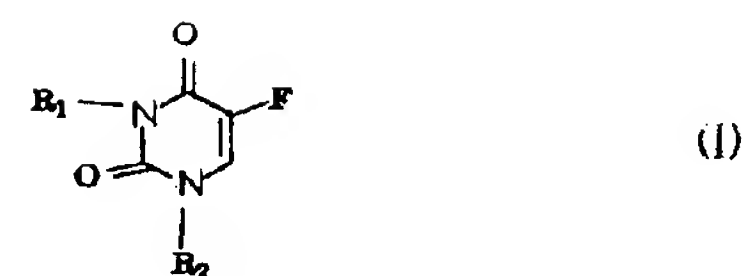


〔式中 R₁ は低級アシルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基、R₂ は水素又はアリールスルホニルアミノ基を示す〕で表わされるアミノ-5-フルオロウラシル誘導体の製造法。

発明の詳細な説明

本発明はアミノ-5-フルオロウラシル誘導体及びその製造法に関する。

本発明のアミノ-5-フルオロウラシル誘導体は新規化合物であり、一般式

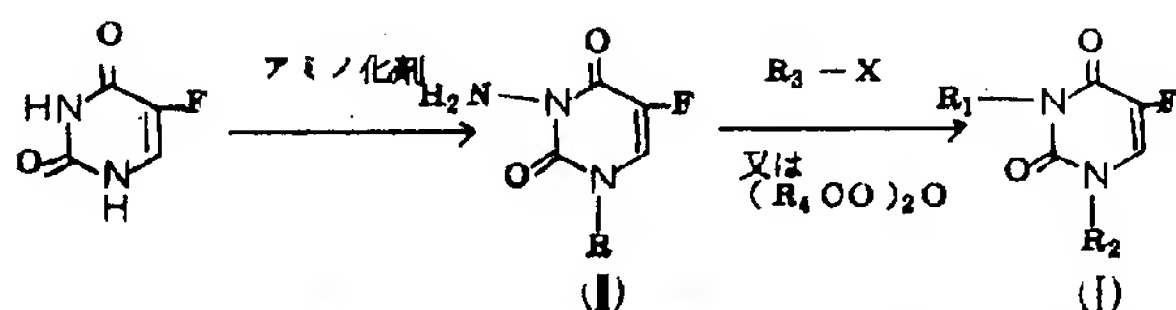


〔式中 R₁ は低級アシルアミノ基又はアリールスルホニルアミノ基、R₂ は水素又はアリールスルホニルアミノ基を示す〕で表わされる。

本発明において低級アシルアミノ基としては、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等の炭素数 2～6 のアシルアミノ基が、またアリールスルホニルアミノ基としてはベンゼンスルホニルアミノ基、p-トルエンスルホニルアミノ基、ジ-p-トルエンスルホニルアミノ基等が例示される。

本発明の化合物は 5-フルオロウラシルの新規誘導体であり、例えば抗腫瘍剤として有用である。

本発明の化合物は例えば以下に示す方法によつて製造することができる。



〔式中 R は水素又はアミノ基、R₃ は低級アシル基またはアリールスルホニル基、X はハロゲン原子を示し、また (R₄CO)₂O は脂肪族カルボン酸無水物を示す。R₁、R₂ は前記に同じ。〕

すなわち、まず 5-フルオロウラシルとヒドロキシシルアミン-0-スルホン酸あるいは 0-メシチレンスルホニルヒドロキシシルアミン等のアミノ化剤とを反応させて、8-アミノ-5-フルオロウラシル及び／又は 1,8-ジアミノ-5-フルオロウラシルより成る N-アミノ-5-フル

オロウラシルを得ることができる。

上記アミノ化反応は 5-フルオロウラシル 1 モルに対してアミノ化剤を約 1～10 モル、好ましくは約 1～5 モルを用いる。反応溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定されないが、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ニトロメタン、ジオキサン等の非プロトン性極性溶媒、水あるいは炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウムによる緩衝液等を用いることもできる。反応は通常約 0～100℃ の温度で行うが、反応を有機溶媒中で行う時は約 0～80℃、水中で行う時は約 60～80℃ で行いのが好ましい。反応時間は約 1～48 時間であるが、通常約 2～5 時間で反応は終了する。

N-アミノ-5-フルオロウラシルと低級アシ

ルハライド、アリアルスルホニルハライド又は脂肪族カルボン酸無水物等との反応はN-アミノ-5-フルオロウラシルを単離した後行うこともできるが単離せずに行うこともできる。

反応はN-アミノ-5-フルオロウラシル1モルに対して低級アシルハライド、アリアルスルホニルハライドあるいは脂肪族カルボン酸無水物を約1~10モル、好ましくは約1~5モルを用いるのが良い。また脱ハロゲン化水素剤として、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ピコリン等の三級アミンを、低級アシルハライド、アリアルスルホニルハライドの1モルに対して通常約1モル以上を使用するのが好ましく、またピリジン、ピコリン等を溶媒として使用することもできる。脂肪族カルボン酸無水物を反応させる場

合には三級アミンは添加してもしなくとも良い。溶媒は反応に関与しないものであれば特に限定されないが、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ニトロメタン、ジオキサン、ジエチルエーテル、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等またはピリジン、ピコリン等のアミン類などがあげられる。

反応は通常約0~100℃の温度で行うが、低級アシルハライド、アリアルスルホニルハライドの反応では約0~80℃、脂肪族カルボン酸無水物の反応では約60~80℃で行うのが好ましい。

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例 1

3-アミノ-5-フルオロウラシル 1 g

(0.0069モル)をジオキサン 20 ml に加温下溶解し、水 2 ml、無水酢酸 4.4 g (0.028モル)を加えて80℃で12時間攪拌する。

反応液を減圧濃縮し、残渣のシリカゲルカラムクロマトグラフィ(展開溶媒、クロロホルム:エタノール=4:1)を行い、生成物を分離する。溶出液を分取して減圧濃縮し、残渣をエタノールから再結晶して3-ブチルアミノ-5-フルオロウラシルの結晶 0.7 g (収率 47%)を得る。分解点 185~7℃

元素分析 $C_8H_{10}N_3O_3F$ として

計算値(%) : C, 44.65; H, 4.68;

N, 19.58

実測値(%) : C, 44.59; H, 4.78;

N, 19.44

この後の溶出液を分取して減圧濃縮し、油状の3-アミノ-1-ブチル-5-フルオロウラシルを得た。

実施例 2

5-フルオロウラシル 9 g (0.069モル)を2N-水酸化ナトリウム 340 ml に溶解し、ハイドロキシルアミン-O-スルホン酸 88 g (0.84モル)を冷水 170 ml に溶解して滴下する。次いで反応液を80℃で4時間加熱攪拌する。4時間後反応液を塩酸で中和した後減圧濃縮し、残渣にエタノールを加えて、加温下抽出する。エタノール溶液を濃縮後、残渣を乾燥し、次いでこれをピリジン 100 ml に溶解した後、p-トルエンスルホニルクロライド 7.2 g (0.088モル)を加えて室温で一晩攪拌

する。反応液を濃縮した後、残渣を氷水中に激しく攪拌しながら加え析出した沈殿を濾取する。乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：エタノール＝4：1）を行い生成物を分離する。

溶出液を分取して減圧濃縮し、残渣を乾燥して粉末状の8-（ジ-p-トルエンスルホニル）アミノ-5-フルオロウラシル1.7g（収率5.4%）を得た。

分解点98℃

元素分析 $C_{18}H_{16}N_3O_6S_2F$ として

計算値（%）：C, 47.68；H, 3.56；

N, 9.27

実測値（%）：C, 47.64；H, 3.66；

N, 9.25

分解点228℃

元素分析 $C_{11}H_{10}N_3O_4SF$ として

計算値（%）：C, 44.15；H, 3.87；

N, 14.04

実測値（%）：C, 44.01；H, 3.28；

N, 13.92

実施例8

5-フルオロウラシル1.8g（0.1モル）を1M炭酸ナトリウム-炭酸水素ナトリウム（pH9）300mlに溶解し、ハイドロキシルアミン-O-スルホン酸1.5g（0.13モル）を加えた後80℃で2時間攪拌する。2時間後反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加えて加温下抽出する。エタノール抽出液を活性炭処理した後、濃縮し残渣を乾燥する。次いでこれをピリジン140mlに溶解した後

この後の溶出液を分取して減圧濃縮し、残渣をエタノールから再結晶して一番晶に1,3-ジ-p-トルエンスルホニルアミノ-5-フルオロウラシルの結晶1.9g（収率5.9%）を得た。

融点224～227℃

元素分析 $C_{18}H_{17}N_4O_6S_2F$ として

計算値（%）：C, 46.15；H, 3.66；

N, 11.96

実測値（%）：C, 46.13；H, 3.58；

N, 12.05

1,3-ジ-p-トルエンスルホニルアミノ-5-フルオロウラシルを得た後、母液を濃縮し、残渣をエタノールから再結晶して8-p-トルエンスルホニルアミノ-5-フルオロウラシルの結晶2.9g（収率14%）を得た。

p-トルエンスルホニルクロライド10.8g

（0.054モル）を加えて一晩攪拌する。反応液を濃縮した後残渣を氷水に激しく攪拌しながらあけ析出した沈殿を濾取する。この沈殿をエタノールから再結晶して、3-p-トルエンスルホニルアミノ-5-フルオロウラシルの結晶9.7g（収率32%）を得た。分解点228℃。

（以上）

代理人 井埋士 三 枝 英 二